



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b> <b>B01J 13/02, A61K 9/51</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 99/43426</b> <b>(43) Date de publication internationale:</b> 2 septembre 1999 (02.09.99)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR99/00385 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 19 février 1999 (19.02.99) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 98/02578                      27 février 1998 (27.02.98)                      FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> LABORA- TOIRES SEROBIOLOGIQUES (SOCIÉTÉ ANONYME) [FR/FR]; F-54425 Pulnoy (FR). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> GRISONI, Philippe [FR/FR]; 29, rue Principale, F-54760 Bey sur Seille (FR). PAULY, Marc [FR/FR]; 10, rue Joffre, F-57170 Château-Salins (FR). <b>(74) Mandataire:</b> CABINET NUSS; 10, rue Jacques Kablé, F-67080 Strasbourg Cedex (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AU, CA, JP, KR, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<b>(54) Title:</b> MATRIX FOR PREPARING MICROPARTICLES OR NANOPARTICLES, METHOD FOR MAKING SAID PARTICLES AND RESULTING PARTICLES <b>(54) Titre:</b> MATRICE POUR LA PRÉPARATION DE MICROPARTICULES OU DE NANOPARTICULES, PROCÉDE DE FABRICATION DE TELLES PARTICULES ET PARTICULES OBTENUES <b>(57) Abstract</b> <p>The invention concerns a matrix for preparing microparticles or nanoparticles, method for making said particles and resulting particles, more particularly a matrix for forming microparticles or nanoparticles by hot dispersion in a non-miscible gas or liquid medium, characterised in that it consists of at least a solid hydrophobic element at room temperature and of at least a liquid element, hydrophobic and/or lipophilic, hot mixed by solubilizing the solid element(s) in the liquid element(s), said matrix having a melting point ranging between 25 °C and 85 °C.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>La présente invention a pour objet une matrice pour la préparation de microparticules ou de nanoparticules, un procédé de fabrication de telles particules et les particules obtenues. Matrice destinée à former des microparticules ou nanoparticules par dispersion à chaud dans un milieu gazeux ou liquide non miscible, caractérisée en ce qu'elle est composée d'au moins un corps hydrophobe solide à température ambiante et d'au moins un corps liquide, hydrophobe et/ou lipophile, mélangés à chaud par solubilisation du ou des corps solide(s) dans le ou les corps liquide(s), ladite matrice présentant une température de fusion comprise entre 25 °C et 85 °C.</p>		

### **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Matrice pour la préparation de microparticules ou de nanoparticules,  
procédé de fabrication de telles particules et particules obtenues

La présente invention concerne le domaine de l'encapsulation et de la vectorisation de substances, d'agents ou d'ingrédients présentant des propriétés spécifiques, notamment dans le domaine de la cosmétique, et a pour objet, une matrice hydrophobe ou lipidique pour la préparation de microparticules et/ou de nanoparticules, un procédé de fabrication de telles particules et les particules ainsi obtenues.

Les systèmes dispersés à base de lipides sont étudiés depuis longtemps dans l'industrie cosmétique dans le but d'encapsuler et de véhiculer des principes actifs sous forme de microparticules ou de nanoparticules (liposomes, niosomes).

Plusieurs méthodes de préparation de nanoparticules et de microparticules lipidiques solides à partir de la technique de la thermofusion (ou "hot-melt") ont été décrites et mises en oeuvre.

Selon cette technique, une cire en fusion est dispersée sous agitation dans de l'eau ou un liquide non miscible porté à la température de la cire en fusion. La dispersion obtenue est ensuite refroidie pour permettre la solidification des gouttelettes de cire fondue.

Ainsi, la demande de brevet français publiée sous le n° 2737668 décrit un procédé de fabrication de billes à base de substances lipophiles constituées par une cire ou un mélange de cires, de point de fusion compris entre 25° C et 60° C, obtenues après dispersion sous agitation puis refroidissement, en présence de tensio-actifs, de cires en fusion, dans une phase aqueuse (à la température des cires en fusion) comprenant de l'eau et un polymère hydrophile.

Les demandes de brevets PCT n° WO 93/05768 et n° WO 94/20072 décrivent un procédé d'obtention de nanoparticules lipidiques solides après homogénéisation sous haute pression d'une dispersion aqueuse chaude d'une cire ou d'un mélange de cires en fusion, éventuellement en présence de tensio-actifs, les nanoparticules se solidifiant au refroidissement.

Toutefois, un inconvénient majeur des dispositifs micro- et nanoparticulaires décrits plus haut est leur pouvoir d'encapsulation limité de principes actifs lipophiles liquides.

En effet, les liposomes et niosomes utilisés ont une faible capacité d'emprisonnement de tels ingrédients dans leur structure lipidique. De même les

- 2 -

microparticules et nanoparticules lipidiques solides produites ne peuvent incorporer des quantités importantes de principes actifs liquides, sans risque de modification de leur structure et donc sans risque d'altération de leur stabilité.

La présente invention a notamment pour but de pallier les  
5 inconvénients précités et de fournir une solution technique pour la préparation de microparticules et/ou de nanoparticules fortement chargées, en particulier en principe actif liquide.

A cet effet, la présente invention a pour objet une matrice destinée à former des microparticules ou nanoparticules par dispersion à chaud dans un  
10 milieu gazeux ou liquide non miscible, caractérisée en ce qu'elle est composée d'au moins un corps hydrophobe solide à température ambiante et d'au moins un corps liquide, hydrophobe et/ou lipophile, mélangés à chaud par solubilisation du ou des corps solide(s) dans le ou les corps liquide(s), ladite matrice présentant une température de fusion comprise entre 25° C et 85° C.

15 Conformément à une première caractéristique de l'invention, le corps solide ou le mélange de corps solides et, le cas échéant, le corps liquide ou mélange de corps liquides, ainsi qu'éventuellement leur proportion, est (sont) sélectionné(s) de telle manière que la température de fusion de la matrice résultante est comprise entre 50° C et 75° C.

20 Cette matrice pourra être utilisée telle quelle ou, préférentiellement, additionnée d'un ou de plusieurs principes actifs de nature hydrophobe, hydrophile ou lipophile.

Le corps hydrophobe solide, ou le mélange de corps hydrophobes solides, constitue de 10 % à 90 %, préférentiellement de 30 % à 60 %, en poids de  
25 la matrice et est choisi dans le groupe formé par les corps gras solides, les cires et les polymères hydrophobes utilisé(e)s dans les compositions cosmétiques, préférentiellement du type présentant des températures de fusion comprises entre 25° C et 150° C.

Ainsi, le corps hydrophobe solide, ou le mélange de corps  
30 hydrophobes solides, pourra notamment être sélectionné, par exemple, parmi les substances ou les composés suivants :

- les mono-, di- et triglycérides d'acides gras à longue chaîne tels que les produits commercialisés sous les dénominations Dynasan, Softisan, Witepsol ou encore Novata, par exemple ;
- 35 - les principes actifs solides lipophiles de manière générale ;
- les esters de polyols tels que le stéarate de glycol, par exemple ;

- 3 -

- les huiles végétales hydrogénées telles que l'huile de ricin hydrogénée, l'huile de jojoba hydrogénée ou encore les huiles de coco hydrogénées, par exemple ;
  - les acides gras tels que la stearine, leurs esters tels que le palmitate de cétyle, le myristate de myristyle, par exemple ;
  - les alcools gras tels que l'alcool cétylique ou l'alcool béhénique, par exemple ;
  - les cires naturelles telles que la cire d'abeille, la cire de carnauba, la cire de candellila, le beurre de karité ou le beurre d'Illipé, par exemple ;
  - les cires synthétiques telles que les cires de silicones commercialisées sous la dénomination "Abil Wax" ou les cétones comme la palmitone et la stéarone, par exemple ;
  - les alcools gras ou les esters de lanoline, ou autres dérivés de lanoline solide ;
  - les polymères hydrophobes synthétiques tels que le polyéthylène ou le polypropylène, par exemple ;
  - les stérols tels que le stérol de soja et le cholestérol, par exemple ;
  - les cires dérivées du pétrole telles que, par exemple, les paraffines, l'ozokérite ou les cires microcristallines ;
  - les gommes et résines d'origine naturelle comme la colophane, la gomme laque ou la gomme sandaraque par exemple.
- Le corps hydrophobe liquide, ou le mélange de corps hydrophobe liquide, constitue de 10 % à 90 %, préférentiellement de 40 % à 70 %, en poids de la matrice et est choisi parmi les solvants, notamment à chaud, du ou des corps hydrophobe(s) solide(s) entrant dans la composition de la matrice, en particulier parmi les huiles liquides et les principes actifs liposolubles liquides utilisés dans les compositions cosmétiques.
- Ainsi, le corps hydrophobe liquide, ou le mélange de corps hydrophobes liquides, pourra notamment être choisi, par exemple, parmi les substances ou les composés suivants :
- les huiles végétales telles que l'huile de Jojoba, l'huile de camélia, de macadamia, d'amande douce, de sésame ou l'huile de tournesol, par exemple ;
  - les glycérides, et plus particulièrement les triglycérides d'acide gras à chaînes courtes ou insaturées, tels que l'oléate de glycérol ou encore le Miglyol 812, par exemple ;
  - les esters de polyols liquides, tels que le Miglyol 840, par exemple ;

- 4 -

- les esters d'acides gras liquides tels que le myristate d'isopropyle, par exemple ;
  - les acides gras, liquides ramifiés et insaturés, comme l'acide isostéarique et l'acide oléique par exemple ;
  - 5       - les alcools gras à chaînes courtes et ramifiées, tels que par exemple l'octyldodecanol commercialisé sous la dénomination Eutanol G ;
  - les éthers, comme le dioctyl éther par exemple ;
  - les huiles de paraffine et les isoparaffines ;
  - les huiles de silicones, cycliques, alkylées ou phénylées, les
  - 10   diméthiconols ou les diméthicones par exemple ;
  - les huiles synthétiques telles que l'isohexadécane, le dioctyl cyclohexane, le perhydrosqualène et les huiles halogénées, par exemple ;
  - le polyisobutène et le polybutène hydrogéné.
- Toutefois, le corps hydrophobe liquide, ou le mélange équivalent,
- 15   pourra être totalement ou partiellement remplacé par un principe actif lipophile liquide.

Dans cette variante de réalisation de l'invention, la matrice comporte, en plus du corps hydrophobe liquide, ou en remplacement de ce dernier, entre 10 % et 90 %, préférentiellement entre 40% et 70 %, en poids d'un corps lipophile

20   liquide ou d'un mélange de corps lipophile liquide, sous la forme d'un ou de plusieurs principe(s) actif(s) lipophile(s) liquide(s).

La présente invention a également pour objet un procédé de fabrication de microparticules ou de nanoparticules, notamment destinées à encapsuler et/ou à vectoriser une ou des substance(s) active(s), en particulier

25   lipophile(s), hydrophobe(s) ou hydrophile(s), caractérisé en ce qu'il consiste à préparer une matrice en solubilisant par chauffage au moins un corps hydrophobe solide, au moins à température ambiante, dans au moins un corps liquide, hydrophobe et/ou lipophile, à une température supérieure à la température de fusion de la matrice résultante, à disperser cette matrice à chaud, sous forme

30   liquide ou sensiblement liquide, dans un milieu gazeux ou liquide non miscible et à refroidir, après dispersion ou en cours de dispersion, la matrice résultante en vue de sa solidification sous forme de microparticules ou de nanoparticules.

De manière avantageuse, la température de fusion de la matrice résultante est comprise entre 25° C et 85° C, préférentiellement entre 50° C et

35   75° C.

Cette matrice présentera avantageusement une composition en corps hydrophobe(s) solide(s) et en corps hydrophobe(s) liquide(s) telle que décrite

- 5 -

précédemment, ledit ou lesdits corps hydrophobe(s) liquide(s) pouvant éventuellement être partiellement ou totalement substitué(s) par un ou des principe(s) actif(s) lipophile(s) liquide(s) comme indiqué ci-dessus.

5 En ce qui concerne les procédés de dispersion de cette matrice en vue de l'obtention des microparticules ou nanoparticules souhaitées, il est possible de mettre en oeuvre diverses techniques connues de l'homme du métier telles que, par exemple, l'émulsification, l'atomisation ou la stalagmopoièse.

10 Selon un premier mode de réalisation de l'invention, il peut être prévu de disperser la matrice à l'état liquide ou sensiblement liquide, le cas échéant additionnée de substances tensioactives, dans un milieu liquide non miscible, comprenant éventuellement des substances tensio-actives et présentant une température sensiblement de même valeur que celle de ladite matrice et, ensuite, de refroidir suffisamment le mélange pour solidifier la matrice hydrophobe dispersé dans le milieu et encapsuler la ou les substance(s) active(s).

15 Dans ce cas, le milieu non miscible à la matrice lipidique peut être choisi parmi :

- l'eau ;
- les liquides non miscibles aux huiles, comme la glycérine et le propylène glycol par exemple, ou une huile de diméthicone ;
- 20 - l'eau additionnée d'additifs hydrosolubles comme des agents humectants, des conservateurs, des agents cryoprotecteurs, des principes actifs, des ajusteurs de pH ou analogue ;
- l'eau additionnée d'un ou de plusieurs polymères hydrophiles, ioniques et/ou non ioniques, stabilisant interfacial et/ou agent viscosant comme, 25 par exemple, les protéines, les polysaccharides (xanthane, carraghénane, galactomananne, alginate, amidons modifiés...), les dérivés cellulosiques (méthyl cellulose, hydroxyéthylcellulose...), les polymères et copolymères acryliques (par exemple ceux connus sous la dénomination Carbopol, Pemulen ou Acrysol), le polyacrylamide ou les polymères cationiques dérivés de la polyvinylpyrrolidone, 30 de la gomme guar ou de l'hydroxyéthylcellulose, par exemple ;
- l'eau additionnée d'agents stabilisants dispersibles comme la silice, le silicate d'aluminium et de magnésium (comme sous la désignation Veegum) ou analogue.

35 En fonction des moyens mis en oeuvre pour la réalisation des dispersions (émulsification sous agitation hélice et/ou turbine cisailante, sonication, homogénéisation sous haute pression), une matrice de composition identique pourra conduire aux deux formes d'encapsulation et de vectorisation.

- 6 -

Pour la préparation de nano-particules de tailles inférieures à 500 nanomètres la présence de tensioactifs s'avère généralement nécessaire. Dans ce cas, ils sont choisis parmi les tensioactifs non ioniques et/ou ioniques couramment utilisés en cosmétique, et référencés, par exemple, dans la seconde édition de l'"Encyclopédie des Surfactants" publiée par la revue "Cosmetics and Toiletries", et, de préférence, parmi les tensioactifs d'origine naturelle tels que, par exemple, les phospholipides et dérivés, les dérivés d'acides aminés comme les acylglutamates, les esters de sucrose, les alkylglucosides, le distearoyl ethyl hydroxy ethyl méthosulfate (connu sous le nom commercial de "Dehyquart F75") ou la base auto émulsionnable d'origine végétale connue sous le nom commercial "Tegin V", ce ou ces tensioactifs pouvant être incorporé(s) dans l'une ou l'autre des phases en fonction de ses (leurs) propriétés physico-chimiques. Le tensio actif peut être formé in situ dans le cas d'une saponification d'un acide gras présent dans la matrice en tant que corps hydrophobe solide.

Selon un second mode de réalisation de l'invention, il peut être prévu de disperser la matrice chaude à l'état liquide ou sensiblement liquide dans un milieu, gazeux ou liquide, froid de manière à obtenir par solidification spontanée de fines gouttelettes liquides dispersées sous forme de microparticules solides.

Ainsi, la solution lipidique chaude constituant la matrice peut, par exemple, être dispersée sous forme de fines gouttelettes liquides dans une enceinte d'air froid dans laquelle elles se solidifient spontanément pour former des microparticules de petites tailles.

Des microparticules de taille sensiblement comprise entre 0,5 et 5 millimètres peuvent aussi être obtenues par la technique connue sous le nom de stalagmopoïèse, qui consiste à solidifier des gouttelettes de solution lipidique chaude après chute libre dans une enceinte d'air froid ou à contre-courant d'eau froide, ou dans un liquide non miscible froid.

A titre d'exemples de principes actifs hydrophobes pouvant être intégrés dans et véhiculés par les particules obtenues par le procédé selon l'invention incorporé(s) dans lesdites microparticules ou nanoparticules lors de leur formation du fait de leur solubilisation ou de leur dispersion dans la matrice à l'état liquide, on peut citer :

- les vitamines liposolubles de type acétate, linoléate, nicotinate de tocophérol, palmitate de rétinol, propionate de vitamine A,
- les céramides d'origines diverses, par exemple, biologiques, synthétiques, biotechnologiques ou végétales (soja, tournesol, blé ...etc.),
- les stérols,



- 7 -

- l' $\alpha$  bisabolol,
- les phytostérols,
- les lécithines, les phospholipides,
- les colorants liposolubles et les pigments,
- 5 - les filtres solaires comme le paraméthoxycinnamate d'éthylhexyl,
- les huiles essentielles et parfums.

Les principes actifs hydrophiles notamment solides et véhiculés sous forme adsorbée pourront, par exemple, être choisis parmi :

- la dihydroxyacétone ;
- 10 - l'ascorbyl phosphate de magnésium (vit. C) ;
- les enzymes ;
- les protéines, les hydrolysats de protéine et les dérivés d'acides aminés ;
- les polysaccharides ;
- 15 - les filtres solaires hydrosolubles ;
- l'acide salicylique ;
- les dérivés de vitamine C ou D.

La ou les substance(s) active(s) hydrophobes, lipophile(s) et/ou hydrophile(s) devant, le cas échéant, être encapsulée(s) ou vectorisée(s), est (sont) incorporée(s), par exemple par dispersion ou solubilisation, dans la matrice à l'état liquide avant dispersion et refroidissement de cette dernière.

En vue de produire des systèmes à double vectorisation d'actifs, il peut, en outre, être prévu une étape consistant à adsorber des substances actives hydrophiles présentes en phase aqueuse sur la surface des microparticules ou nanoparticules formées emprisonnant un principe actif lipophile.

La réalisation de l'étape précitée est facilitée lorsque le procédé de fabrication selon l'invention intègre deux phases opératoires successives consistant à produire, tout d'abord, des microparticules ou nanoparticules chargées positivement ou négativement, en sélectionnant les natures et les proportions des constituants de la matrice et du milieu de dispersion et en réglant le pH dudit milieu de dispersion de manière adaptée, et ensuite à complexer lesdites microparticules ou nanoparticules par un ou plusieurs principes actifs de charge opposée ou possédant des charges locales opposées dans sa structure.

Ainsi, ce phénomène d'adsorption peut être amplifié en produisant des nanoparticules et/ou microparticules chargées positivement ou négativement, complexées par un principe actif de charge opposée ou possédant les deux dans sa structure.

- 8 -

En effet, en ajustant la nature et les proportions des produits réactionnels mis en jeu, ainsi que le pH du milieu, de nombreuses substances hydrophiles comme les protéines, les enzymes, les hydrolysats de protéines ou les acides aminés sont capables de se fixer et de s'immobiliser sur la surface de nanoparticules et/ou microparticules chargées négativement ou positivement, des principes actifs à caractère anionique, comme par exemple l'ascorbyl phosphate de magnésium ou des filtres solaires à groupement sulfonate, s'adsorbant préférentiellement sur des particules chargées positivement. La complexation a pour effet de rompre l'interface formée pour donner naissance à des agrégats microparticulaires (composés de nanoparticules et/ou microparticules agglomérées par un agent complexant approprié).

A ce stade, il peut, en outre, être prévu d'isoler du milieu de dispersion les agrégats microparticulaires formés par adsorption de principes actifs hydrophiles chargés par complexation ionique sur des microparticules ou des nanoparticules de charge opposée, et ensuite de sécher lesdits agrégats microparticulaires, par exemple par lyophilisation ou par séchage en lit fluidisé, pour obtenir des poudres hydrophobes insolubles dans l'eau à potentiel d'activité double.

Les microparticules ou nanoparticules en suspension obtenues par le procédé selon l'invention peuvent également être déshydratées en vue d'aboutir à un produit final pulvérulent.

La présente invention a également pour objet des microparticules ou nanoparticules obtenues notamment par l'intermédiaire du procédé de fabrication décrit ci-dessus et présentant des tailles comprises entre 5 millimètres et 10 nanomètres, préférentiellement entre 50 nanomètres et 3 millimètres, caractérisées en ce qu'elles sont formées à partir d'une matrice hydrophobe ou lipidique telle que présentée précédemment.

Le procédé de fabrication décrit ci-dessus permet, par conséquent, de préparer :

- soit des nano-particules et/ou micro-particules véhiculant des principes actifs hydrophobes,
- soit des nano-particules et/ou micro-particules véhiculant des principes actifs hydrophiles en particulier des principes actifs hydrophiles solides microcristallisés,
- soit des nano-particules et/ou micro-particules véhiculant des principes actifs hydrophobes inclus dans la matrice elle-même, et des principes

- 9 -

actifs hydrophiles (en particulier des principes actifs hydrophiles solides) encapsulés dans la matrice hydrophobe ou adsorbés sur la surface de celle-ci.

Ces microparticules ou nanoparticules pourront notamment renfermer des substances choisies dans le groupe formé par des principes actifs  
5 liposolubles ou lipodispersibles, des colorants liposolubles, des principes actifs hydrophiles sous forme dispersée, des charges organiques et minérales telles que, par exemple, des pigments, des agents nacrants ou du talc, maintenues en suspension par des additifs stabilisants tels que les bentones, les dérivés des bentones, la silice ou tout autre ingrédient analogue capable de stabiliser les  
10 suspensions huileuses.

De plus, comme déjà mentionnées précédemment, ces particules pourront également véhiculer un ou des principe(s) actif(s) hydrophobe(s), incorporé(s) dans lesdites microparticules ou nanoparticules lors de leur formation du fait de leur solubilisation ou de leur dispersion dans la matrice à l'état liquide,  
15 choisis dans le groupe indiqué ci-dessus, ou encore véhiculer des principes actifs hydrophiles sous forme adsorbée.

Du fait du point de fusion élevé de la matrice hydrophobe, les systèmes obtenus, que ce soit des nano-particules et/ou microparticules simples, des nano-particules et/ou microparticules à la surface desquelles sont adsorbés  
20 diverses molécules ou encore des nano-particules ou/ou microparticules complexées sous forme d'agrégats, présentent une grande stabilité à chaud et peuvent donc subir avec succès les tests de stabilité couramment effectués dans l'industrie cosmétique.

Il convient de noter qu'aucune réaction chimique, notamment de polymérisation n'est nécessaire pour aboutir à la formation de microparticules ou nanoparticules dans le cadre de la matrice selon l'invention. Les cires utilisées jouent un rôle structurel et stabilisateur pour lesdites micro- ou nanoparticules et le ou les solvants des cires (huiles liquides) sont utilisés en tant que support de cristallisation et ne subissent aucune transformation chimique dans le cadre du  
30 procédé objet de l'invention.

Enfin, l'invention concerne également une composition cosmétique et/ou dermatopharmaceutique pour le soin de la peau et/ou des phanères, caractérisée en ce qu'elle comporte à titre d'ingrédient actif ou de véhicule d'ingrédient(s) actif(s) des microparticules et/ou des nanoparticules telles que décrites ci-dessus.

35 Ces nano-particules et/ou micro-particules réalisées avec la matrice selon l'invention, pourront être avantageusement incorporées dans divers types de

- 10 -

produits cosmétiques et/ou dermo-pharmaceutiques de soin de la peau et des phanères, se présentant sous les formes habituellement utilisées.

En particulier, on les utilisera dans le cadre d'émulsions huile dans l'eau, gels et lotions aqueux, produits moussants nettoyants pour la peau et les phanères, du type gel douche, bain moussant, shampooing ou autres, produits de maquillage, poudres libres ou compactes, mascaras, crayons pour les yeux, produits de permanente ou de coloration des cheveux. La dose d'utilisation de ces nano-particules et/ou micro-particules pourra varier en fonction du titre en principe actif de ces nano-particules et/ou microparticules, et de la concentration en principe actif souhaité dans le produit fini, de 0,1 à 20 %, de préférence 0,5 à 10 %, en poids de la composition cosmétique et/ou dermopharmaceutique.

A titre d'exemples illustratifs et non limitatifs des possibilités d'applications de l'invention, il est procédé ci-après à la description de plusieurs exemples pratiques de réalisation.

#### **EXEMPLE 1**

Composition d'une matrice lipidique pour la préparation de nanoparticules ou de microparticules.

Nom chimique	Nom commercial	% poids
Alcool béhénique	Lanette 22	30
Huile de Ricin hydrogénée	Cutina HR	10
Octyl stéarate	Cetiol 868	60

La composition susvisée est préparée en réalisant successivement les opérations suivantes.

Les trois composants sont portés à une température de 90° C, afin d'obtenir une solution homogène et limpide.

La solution est ensuite refroidie et maintenue au bain thermostaté à la température de 75° C.

Le point de goutte du mélange solidifié est de 65,7° C, mesuré par un appareil Mettler PF5-PF53

- 11 -

**EXEMPLE 2**

Composition d'une matrice lipidique pour la préparation de nanoparticules, de microparticules.

Nom chimique	Nom commercial	poids
Cire de Carnauba	/	20,00 g
Tristéarine	Dynasan 118	70,00 g
Glycérides de coco hydrogénés	Witepsol E 85	10,00 g
Triglycéride caprylique / caprique	Miglyol 812	100,00 g

5

La composition susvisée est préparée en réalisant successivement les opérations suivantes.

Les trois premiers composants sont portés à la température de 90° C, afin d'obtenir, une solution homogène et limpide. Le triglycéride caprylique / caprique est chauffé à 45° C puis ajouté sous agitation à la première phase.

10

Le point de goutte du mélange solidifié est de 65,7° C, mesuré par un appareil Mettler PF5-PF53.

**EXEMPLE 3**

15

Préparation de microparticules de 250 microns

A	Matrice lipidique de l'exemple 2	200,00 g
B	Eau osmosée	998,00 g
	Guar Hydroxypropyltrimonium (Jaguar C13S)	2,00 g
	Conservateur	qs

Mode opératoire de préparation :

La phase A à 75° C est dispersée sous agitation hélice à 800 tr/min dans la phase B à 75° C, puis la dispersion est ensuite refroidie sous agitation au bain d'eau glacée pour permettre la solidification des microparticules.

20

Les microparticules sont récupérées sur tamis et rincées à l'eau osmosée.

Elles peuvent être séchées et incorporées dans diverses formulations cosmétiques comme des émulsions et des hydrogels.

25

- 12 -

**EXEMPLE 4**

Préparation de microparticules de 40 microns

A	Matrice lipidique de l'exemple 1	400,0 g
B	Eau osmosée	1976,0 g
	Carbomer	4,0 g
C	NaOH N	20,0 g

5 Mode opératoire de préparation :

La phase A à 75° C est dispersée sous agitation turbine type Polytron à 2500 tr/min pendant 5 minutes dans la phase B à 75° C dans un becher Pyrex de 5 litres au bain thermostaté.

10 La dispersion est ensuite refroidie sous agitation au bain d'eau glacée, la phase C étant introduite à 40° C, le refroidissement étant poursuivi jusqu'à température ambiante.

Les microparticules sont maintenues en suspension dans leur milieu de production et peuvent être incorporées dans des émulsions et des hydrogels cosmétiques.

15

**EXEMPLE 5**

Préparation de nanoparticules non ioniques

A	Matrice lipidique de l'exemple 1	15,00 %
	Sisterna SP 10 C (sucrose ester)	0,95 %
B	Eau osmosée	qsp 100
	Sisterna SP 70 C (sucrose ester)	3,25 %
	Conservateur	qs

20 Mode opératoire de préparation :

La phase A à 75° C est dispersée dans la phase B à 75° C sous agitation turbine Polytron 2500 tr/min.

L'émulsion obtenue est homogénéisée sous 800 bars de pression, trois homogénéisations étant réalisées successivement.

25 La suspension obtenue est refroidie sous agitation modérée.

La taille moyenne des nanoparticules mesurée par spectroscopie à corrélation de photons est de 108 nm.

- 13 -

**EXEMPLE 6**

Préparation de microparticules de 200 microns à base de matières premières d'origine végétale

A	Cire de Carnauba	18,00 g
	Cire de Candellila	50,00 g
	Sphingoceryl Veg (marque déposée)	130,00 g
	Oxyde de chrome anhydre	2,00 g
B	Eau osmosée	998,00 g
	Guar Hydroxypropyltrimonium (Jaguar C13S)	2,00 g
	Conservateur	qs

5

Mode opératoire de préparation :

Les cires sont fondues à 90° C, l'oxyde de chrome est dispersé dans Sphingocéryl VEG à 40° C et la dispersion est ensuite ajoutée aux cires en fusion. La phase A est maintenue à 75° C puis dispersée dans la phase B à 75° C sous agitation hélice à 800 tr/min. La suspension obtenue est refroidie sous agitation jusqu'à température ambiante. Les microparticules de couleur verte isolées après tamisation peuvent être incorporées dans un hydrogel ou une émulsion H/E.

10

**EXEMPLE 7**

15

Préparation de microparticules exfoliantes de 500 microns

A	Alcool béhénique	92,00 g
	Huile de Ricin hydrogénée	8,00 g
	Cétéaryl isononanoate	20,00 g
	Nicotinate de Tocophérol	80,00 g
B	Eau osmosée	997,00 g
	Carbomer	0,50 g
	NaOH N	2,50 g
	Conservateur	qs

La phase A à 75° C est dispersée dans la phase B à 75° C sous agitation hélice à 400 tr/min.

20

La dispersion est refroidie jusqu'à température ambiante, les microparticules sont isolées par tamisation et peuvent être incorporées dans un gel

- 14 -

de massage exfoliant, un principe actif amincissant étant libéré au fur et à mesure de l'application.

**EXEMPLE 8**

- 5 Préparation de microparticules de 40 microns enrichies en Vitamine E

A	Alcool béhénique	65,00 g
	Huile de Ricin hydrog��n��e	30,00 g
	Acétate de tocophérol	100,00 g
B	Eau osmosée	988,00 g
	Carbomer	2,00 g
	NaOH N	10,00 g
	Conservateur	qs

- 10 La phase A à 75   C est dispers  e dans la phase B à 75   C sous agitation turbine Polytron à 2500 tr/min.

La dispersion est refroidie jusqu'à température ambiante. Les microparticules sont maintenues en suspension dans le milieu de préparation.

**EXEMPLE 9**

- 15 Préparation de nanoparticules enrichies en Vitamine E

A	Alcool béhénique (Lanette 22)	6,50 %
	Huile de Ricin hydrog��n��e (Cutina HR)	1,50 %
	Acétate de tocophérol	10,00 %
B	Eau osmosée	qsp 100
	St��rol de soja 25 OE (G��n��rol E 25)	4,00 %
	Conservateur	qs

Mode opératoire de préparation :

- 20 La phase A à 75   C est dispers  e dans la phase B à 75   C sous agitation turbine type Polytron 2500 tr/min. L'émulsion obtenue est homog  n  is  e sous 800 bars de pression à 75   C, deux homogénéisations étant r  alis  es. La suspension obtenue est refroidie sous agitation modérée.



- 15 -

La taille moyenne des nanoparticules mesurée par spectroscopie à corrélation de photons est de 110 nm.

**EXEMPLE 10**

- 5 Préparation de microparticules de 150 microns enrichies en agents photoprotecteurs

A	Cire de Carnauba	17,00 g
	Cire de Candellila	27,00 g
	Alcool béhénique	20,00 g
	Huile de Sésame	10,00 g
	Dioxyde de Titane hydrophobe	20,00g
	Parsol MCX	80,00 g
	Parsol 1789	20,00g
B	Eau osmosée	998,00 g
	Guar Hydroxypropyltrimonium (Jaguar C13S)	2,00 g
	Conservateur	qs

Mode opératoire de préparation :

- 10 La phase A est fondue à 75   C, le dioxyde de titane est dispersé sous agitation turbine. La phase A est dispers  e sous agitation hélice 900 tr/min dans la phase B à 75   C. La dispersion est refroidie jusqu'à température ambiante. Les microparticules sont isol  es par tamisation et peuvent être incorporées dans des hydrogels et/ou des émulsions solaires.

15

**EXEMPLE 11**

Préparation de nanoparticules charg  es positivement

A	Dehyquart F75	2,50 %
	Lanette 22	2,00 %
	Cutina HR	0,30 %
	Huile de Jojoba	4,50 %
	Beurre de Karité	0,70 %
B	Eau osmosée	qsp 100
	Conservateur	qs

- 16 -

Mode opératoire de préparation :

La phase A à 75° C est dispersée dans la phase B à 75° C sous agitation turbine type Polytron 2500 tr/min. L'émulsion obtenue est homogénéisée sous 800 bars de pression, trois homogénéisations étant réalisées. La suspension  
5 obtenue est refroidie sous agitation modérée.

La taille moyenne des nanoparticules mesurée par spectroscopie à corrélation de photons est de 174 nm.

### **EXEMPLE 12**

10 Complexation de nanoparticules

A	Nano-particules cationiques de l'exemple 11	30,00 %
	Eau osmosée	40,00 %
B	Hydrolysate de protéines de Blé (Vegeles® WP)	5,00 %
	Eau osmosée	25,00 %

Mode opératoire de préparation :

Les phases A et B sont mélangées sous agitation modérée à  
15 température ambiante.

Les agrégats microparticulaires formés peuvent être séparés par filtration, ou la dispersion obtenue peut être séchée par la technique du séchage par pulvérisation pour conduire à des microparticules lipidiques complexées par un dérivé de protéine.

20 Les microparticules ainsi obtenues peuvent être incorporées dans des produits de soins capillaires (hydratants, bioconditionneurs).

### **EXEMPLE 13**

25 Préparation de microparticules de 1,5 micron sous forme d'un produit fini

A	Matrice lipidique de l'exemple 1	10,00 %
B	Eau osmosée	qsp 100
	Carbomer	0,40 %
	Vegeseryl HGP (protéine de soja)	15,00 %
	Conservateur	qs
C	NaOH N	2,00 %

- 17 -

Mode opératoire de préparation:

La phase A à 75 ° C est dispersée sous agitation turbine Polytron à 2500 tr/min dans la phase B à 75 ° C.

- 5 La dispersion obtenue est homogénéisée sous une pression de 500 bars à 75 ° C, puis refroidie sous agitation modérée, la phase C étant ajoutée à 40 ° C.

- 10 La dispersion est refroidie jusqu'à température ambiante et se présente sous la forme d'un sérum fluide libérant une protéine de soja et sa matrice à l'application.

La peau est recouverte d'un film gras non perceptible résistant à l'eau.

#### **EXEMPLE 14**

- 15 Produit cosmétique de soin du visage sous forme de crème, comportant des nanoparticules enrichies en Vitamine E

A	Palmitate de Sorbitan	3,50 %
	Stearate de Glycérol	1,50 %
	Alcool Cétylique	2,50 %
	Cétéaryl Isononanoate	7,00 %
	Huile de Paraffine	3,00 %
	Octyldodécanol	5,50 %
	Diméthicone	2,00 %
	Conservateur	0,30 %
B	Eau	64,10 %
	Conservateur	0,40 %
	Glycérine	4,00 %
	Cétéaryl Sulfate de Sodium	1,20 %
C	Nanoparticules selon exemple 9	5 %

- 20 Un mode de préparation de la crème de soin du visage susvisée pourra consister à chauffer la fraction A et la fraction B séparément à 75° C, à ajouter la fraction A dans la fraction B sous agitation avec une turbine, puis à refroidir le mélange A et B jusqu'à 40° C et y introduire la fraction C, puis à refroidir le tout jusqu'à température ambiante.

- 18 -

**EXEMPLE 15**

Produit cosmétique sous forme d'un gel de massage à base de microparticules exfoliantes libérant un principe actif amincissant à l'application

A	Diméthicone et Cyclométhicone et Diméthiconol (Abil OSW 12)	5,00 %
B	Eau	84,90 %
	Conservateur	0,40 %
	Glycérine	4,00 %
	Gomme Xanthane	0,20 %
	Sepigel 305	2,50 %
C	Microparticules selon exemple 7	3 %

- 5 Un mode de préparation du gel de massage susvisée pourra consister à disperser la fraction A dans la fraction B sous agitation avec une turbine, et à y introduire la fraction C sous agitation modérée.

- 10 Bien entendu, l'invention n'est pas limitée aux modes de réalisation décrits. Des modifications restent possibles, notamment du point de vue de la constitution des divers éléments ou par substitution d'équivalents techniques, sans sortir pour autant du domaine de protection de l'invention.

## REVENDICATIONS

- 1) Matrice destinée à former des microparticules ou nanoparticules par dispersion à chaud dans un milieu gazeux ou liquide non miscible, caractérisée en ce qu'elle est composée d'au moins un corps hydrophobe solide à température ambiante et d'au moins un corps liquide, hydrophobe et/ou lipophile, mélangés à  
5 chaud par solubilisation du ou des corps solide(s) dans le ou les corps liquide(s), ladite matrice présentant une température de fusion comprise entre 25° C et 85° C.
- 2) Matrice selon la revendication 1, caractérisée en ce que le corps solide ou le mélange de corps solides et, le cas échéant, le corps liquide ou mélange de corps liquides, ainsi qu'éventuellement leur proportion, est (sont)  
10 sélectionné(s) de telle manière que la température de fusion de la matrice résultante est comprise entre 50° C et 75° C.
- 3) Matrice selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le corps hydrophobe solide, ou le mélange de corps hydrophobes solides, constitue de 10 % à 90 %, préférentiellement de 30 % à 60  
15 %, en poids de la matrice et est choisi dans le groupe formé par les corps gras solides, les cires et les polymères hydrophobes utilisé(e)s dans les compositions cosmétiques, préférentiellement du type présentant des températures de fusion comprises entre 25° C et 150° C.
- 4) Matrice selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le corps hydrophobe liquide, ou le mélange de corps hydrophobe liquide, constitue de 10 % à 90 %, préférentiellement de 40 % à 70 %, en poids de la matrice et est choisi parmi les solvants, notamment à chaud, du ou des corps hydrophobe(s) solide(s) entrant dans la composition de la matrice, en particulier parmi les huiles liquides utilisées dans les compositions cosmétiques.  
20
- 5) Matrice selon les revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle comporte entre 10 % et 90 %, préférentiellement entre 40% et 70 %, en poids d'un corps lipophile liquide ou d'un mélange de corps lipophile liquide, sous la forme d'un ou de plusieurs principe(s) actif(s) lipophile(s) liquide(s).  
25
- 6) Procédé de fabrication de microparticules ou de nanoparticules, notamment destinées à encapsuler et/ou à vectoriser une ou des substance(s) active(s), en particulier lipophile(s), hydrophobe(s) ou hydrophile(s), caractérisé en ce qu'il consiste à préparer une matrice en solubilisant par chauffage au moins un corps hydrophobe solide, au moins à température ambiante, dans au moins un corps liquide, hydrophobe et/ou lipophile, à une température supérieure à la  
30

- 20 -

température de fusion de la matrice résultante, à disperser cette matrice à chaud, sous forme liquide ou sensiblement liquide, dans un milieu gazeux ou liquide non miscible et à refroidir, après dispersion ou en cours de dispersion, la matrice résultante en vue de sa solidification sous forme de microparticules ou de  
5 nanoparticules.

7) Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que la température de fusion de la matrice résultante est comprise entre 25° C et 85° C, préférentiellement entre 50° C et 75° C.

8) Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 et 7,  
10 caractérisé en ce qu'il consiste à disperser la matrice à l'état liquide ou sensiblement liquide, le cas échéant additionnée de substances tensioactives, dans un milieu liquide non miscible, comprenant éventuellement des substances tensioactives et présentant une température sensiblement de même valeur que celle de ladite matrice et, ensuite, à refroidir suffisamment le mélange pour solidifier la  
15 matrice hydrophobe dispersé dans le milieu et encapsuler la ou les substance(s) active(s).

9) Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 et 7, caractérisé en ce qu'il consiste à disperser la matrice chaude à l'état liquide ou sensiblement liquide dans un milieu, gazeux ou liquide, froid de manière à obtenir  
20 par solidification spontanée de fines gouttelettes liquides dispersées sous forme de microparticules solides.

10) Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 à 9, caractérisé en ce que le corps hydrophobe solide, ou le mélange de corps hydrophobes solides, constitue de 10 % à 90 %, préférentiellement de 30 % à 60  
25 %, en poids de la matrice et est choisi dans le groupe formé par les corps gras solides, les cires et les polymères hydrophobes utilisé(e)s dans les compositions cosmétiques, préférentiellement du type présentant des températures de fusion comprises entre 25° C et 150° C.

11) Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 à 10, caractérisé en ce que le corps hydrophobe liquide, ou le mélange de corps hydrophobe liquide, constitue de 10 % à 90 %, préférentiellement de 40 % à 70 %, en poids de la matrice et est choisi parmi les solvants, notamment à chaud, du ou des corps hydrophobe(s) solide(s) entrant dans la composition de la matrice, en particulier parmi les huiles liquides et les principes actifs liposolubles liquides  
35 utilisés dans les compositions cosmétiques.

12) Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 à 11, caractérisé en ce que la ou les substance(s) active(s) hydrophobes, lipophile(s)

- 21 -

et/ou hydrophile(s) devant, le cas échéant, être encapsulée(s) ou vectorisée(s) est (sont) incorporée(s), par exemple par dispersion ou solubilisation, dans la matrice à l'état liquide avant dispersion et refroidissement de cette dernière.

13) Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 à 12, caractérisé en ce qu'il consiste à adsorber des substances actives hydrophiles présentes en phase aqueuse sur la surface des microparticules ou nanoparticules formées emprisonnant un principe actif lipophile.

14) Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il consiste à produire des microparticules ou nanoparticules chargées positivement ou négativement, en sélectionnant les natures et les proportions des constituants de la matrice et du milieu de dispersion et en réglant le pH dudit milieu de dispersion de manière adaptée, et ensuite à complexer lesdites microparticules ou nanoparticules par un ou plusieurs principes actifs de charge opposée ou possédant des charges locales opposées dans sa structure.

15) Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'il consiste à isoler du milieu de dispersion les agrégats microparticulaires formés par adsorption de principes actifs hydrophiles chargés par complexation ionique sur des microparticules ou des nanoparticules de charge opposée, et ensuite à sécher lesdits agrégats microparticulaires, par exemple par lyophilisation ou par séchage en lit fluidisé.

16) Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 à 15, caractérisé en ce qu'il consiste à déshydrater les microparticules ou nanoparticules en suspension en vue d'aboutir à un produit final pulvérulent.

17) Microparticules ou nanoparticules obtenues notamment par l'intermédiaire du procédé de fabrication selon l'une quelconque des revendications 6 à 16 et présentant des tailles comprises entre 5 millimètres et 10 nanomètres, caractérisé en ce qu'elles sont formées à partir d'une matrice lipidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

18) Microparticules ou nanoparticules selon la revendication 17, caractérisées en ce qu'elles renferment des substances choisies dans le groupe formé par des principes actifs liposolubles ou lipodispersibles, des colorants liposolubles, des principes actifs hydrophiles sous forme dispersée, des charges organiques et minérales telles que, par exemple, des pigments, des agents nacrants ou du talc, maintenues en suspension par des additifs stabilisants tels que les bentones, les dérivés des bentones, la silice ou tout autre ingrédient analogue capable de stabiliser les suspensions huileuses.

- 22 -

19) Microparticules ou nanoparticules selon l'une quelconque des revendications 17 et 18, caractérisées en ce qu'elles véhiculent un ou des principe(s) actif(s) hydrophobe(s), incorporé(s) dans lesdites microparticules ou nanoparticules lors de leur formation du fait de leur solubilisation ou de leur dispersion dans la matrice à l'état liquide, choisis dans le groupe formé par :

- les vitamines liposolubles de type acétate, linoléate nicotinate de tocophérol, palmitate de rétinol ou encore propionate de vitamine A,
- les céramides d'origine biologique, biotechnologique, végétale ou synthétique,
- les stérols,
- l' $\alpha$  bisabolol
- les phytostérols,
- les lécithines, les phospholipides,
- les colorants liposolubles et les pigments,
- les filtres solaires tels que par exemple le paraméthoxycinnamate d'éthylhexyl,
- les huiles essentielles et parfums.

20) Microparticules ou nanoparticules selon l'une quelconque des revendications 17 à 19, caractérisées en ce qu'elles véhiculent des principes actifs hydrophiles sous forme adsorbée, choisis dans le groupe formé par la dihydroxyacetone, l'acide salicyclique, les enzymes, les protéines et les dérivés d'acides aminés, les filtres solaires hydrosolubles et les dérivés de vitamine C ou D.

21) Composition cosmétique et/ou dermatopharmaceutique pour le soin de la peau et/ou des phanères, caractérisée en ce qu'elle comporte à titre d'ingrédient actif ou de véhicule d'ingrédient(s) actif(s) des microparticules et/ou des nanoparticules selon l'une quelconque des revendications 17 à 20.

22) Composition selon la revendication 21, caractérisée en ce que les microparticules et/ou les nanoparticules sont présentes dans la composition avec un taux de 0,1 % à 20 %, de préférence de 0,5 % à 10 %, en poids de la composition.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/00385

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 B01J13/02 A61K9/51

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 B01J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 143 608 A (ALLIED COLLOIDS LTD) 5 June 1985 see claims 1-14 -----	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 May 1999

Date of mailing of the international search report

14/05/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fouquier, J-P

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/00385

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 143608	A	05-06-1985	
		AU 584595 B	01-06-1989
		AU 3674784 A	13-06-1985
		AU 582131 B	16-03-1989
		AU 3678284 A	13-06-1985
		CA 1245105 A	22-11-1988
		DE 3485826 A	27-08-1992
		EP 0163698 A	11-12-1985
		EP 0162910 A	04-12-1985
		JP 60132642 A	15-07-1985
		NO 175687 B	08-08-1994
		WO 8502408 A	06-06-1985
		WO 8502443 A	06-06-1985
		US 5073276 A	17-12-1991
		US 4656205 A	07-04-1987
		US 4660645 A	28-04-1987

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den Internationale No

PCT/FR 99/00385

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 6 B01J13/02 A61K9/51

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 B01J A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
-------------	--	-------------------------------

A	EP 0 143 608 A (ALLIED COLLOIDS LTD) 5 juin 1985 voir revendications 1-14 -----	
---	--	--

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent  
 "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date  
 "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)  
 "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens  
 "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention  
 "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément  
 "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier  
 "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 mai 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/05/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fouquier, J-P

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dern. , internationale No

PCT/FR 99/00385

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 143608 A	05-06-1985	AU 584595 B	01-06-1989
		AU 3674784 A	13-06-1985
		AU 582131 B	16-03-1989
		AU 3678284 A	13-06-1985
		CA 1245105 A	22-11-1988
		DE 3485826 A	27-08-1992
		EP 0163698 A	11-12-1985
		EP 0162910 A	04-12-1985
		JP 60132642 A	15-07-1985
		NO 175687 B	08-08-1994
		WO 8502408 A	06-06-1985
		WO 8502443 A	06-06-1985
		US 5073276 A	17-12-1991
		US 4656205 A	07-04-1987
		US 4660645 A	28-04-1987